

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

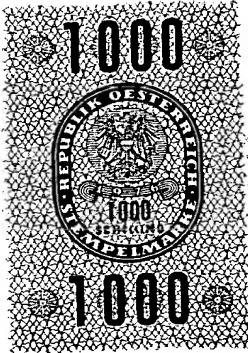
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/857416
PCT/EP 99/09517



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
A-1014 WIEN, KOHLMARKT 8 - 10



EP 99/09517



4

REC'D 23 DEC 1999
WIPO PCT

Aktenzeichen **A 2173/98**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma DSM Chemie Linz GmbH
in A-4021 Linz, St. Peter-Straße 25,**

am **28. Dezember 1998** eine Patentanmeldung betreffend

**"Verfahren zur Herstellung von Glycoxylsäureestern
oder deren Hydrate",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt
Wien, am 4. Oktober 1999

Der Präsident

i. A.

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
Verwaltungsstellen-Direktion

... 360,- S 26,16,- €

Kanzleigebühr bezahlt.

Ballau

003604-0

entweder mit einem Dialkylsulfid oder durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff zu Menthylglyoxylat reduziert wird.

Der Nachteil bei den bisher bekannten Verfahren ist jedoch, daß nach dem Ozonolyseschritt peroxidhaltige Ozonolyseprodukte vorliegen, die anschließend in einem zweiten Schritt, entweder mittels katalytischer Hydrierung oder in Anwesenheit von Dialkyl- oder Arylsulfiden, Trialkylphosphiden, zu den entsprechenden Glyoxylsäureestern reduziert werden müssen.

Zur Vermeidung dieser Probleme wurde in EP 0 884 232 A1 vorgeschlagen, z. B. MGH über Ozonolyse von Maleinsäuremonomenthylester-Natriumsalz als Edukt herzustellen. Bei diesem Verfahren entfällt zwar der bisher notwendige Reduktionsschritt, das eingesetzte Edukt ist jedoch am Markt nicht erhältlich und muß demnach in einer zusätzlichen Stufe durch Umsetzung von Maleinsäureanhydrid mit Menthol hergestellt werden.

Aus DE 44 35 647 ist weiters ein Verfahren bekannt, bei welchem eine 50 %ige Glyoxylsäure-Lösung mit einem Überschuß an Menthol mit Hilfe von Schwefelsäure und azeotroper Entfernung von Wasser verestert wird. Das Monohydrat von MGH wird durch Bildung eines Bisulfitadduktes und Phasentrennung mit anschließender Freisetzung aus dem Addukt aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Der Nachteil dieses Verfahrens liegt in der aufwendigen Isolierung, der notwendigen sehr schonenden Trocknung des Produktes und den erheblichen Abfallmengen.

Aus Tetrahedron Lett. 39, 4223-4226 (1998) ist die Umesterung von Glyoxylsäureethylesterdiethylacetal mit Titan-(IV)ethanolat bekannt. Bei

008040

dieser Reaktion wird jedoch erstens von einem teuren Edukt ausgegangen und zweitens ist die beschriebene Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach beendeter Reaktion durch Hydrolyse des Katalysators und Flashchromatographie problematisch und für den industriellen Maßstab zu teuer.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach ein Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern zu finden, das oben angeführte Nachteile bisher bekannter Verfahren nicht aufweist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Glyoxylsäureesterhemiacetal

- a) direkt mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert wird oder
- b) zuerst in das entsprechende Glyoxylsäureestervollacetal überführt und dann mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert wird,

worauf im Anschluß an a) und b) eine Acetalsspaltung zum gewünschten, freien Glyoxylsäureester oder dessen Hydrat erfolgt.

Erfnungsgemäß wird von einem Glyoxylsäureesterhemiacetal ausgegangen.

Geeignete Glyoxylsäureesterhemiacetale sind beispielweise in EP-P-0 099 981 beschrieben.

Bevorzugt sind Glyoxylsäuremethylestermethylesterhemiacetal (GMHA), Glyoxylsäureethylesterhemiacetale, Glyoxylsäurepropylesterhemiacetale, Glyoxylsäure-i-propylesterhemiacetale, Glyoxylsäure-t-oder-n-butylesterhemiacetale.

A2173/98-1

AT PATENTSCHRIFT

Urtext
⑪ Nr.

⑦ Patentinhaber: DSM Chemie Linz GmbH, Linz OÖ

⑤4 Gegenstand: Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern
oder deren Hydrate

⑥1 Zusatz zu Patent Nr.

⑥7 Umwandlung aus GM

⑥2 Ausscheidung aus:

②2 ②1 Angemeldet am:

③3 ③2 ③1 Unionspriorität:

④2 Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

④5 Ausgegeben am:

⑦2 Erfinder:

⑥0 Abhängigkeit:

⑥6 Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

00380401

Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern oder deren Hydrate

Glyoxylsäureester, wie etwa Ethyl-, Methyl- und Benzylglyoxylat oder L-(-)-Menthylglyoxylat sind wichtige Reagentien in der organischen Chemie, da die α -Oxo-Ester Gruppe eine sehr reaktive Gruppe darstellt, die an einer Vielzahl von Reaktionen teilnehmen kann. L-(-)-Menthylglyoxylat (MGH) ist beispielsweise ein wichtiger C₂-Baustein für die asymmetrische Synthese, für chirale Acetale, wie etwa Oxathiolane, für stereokontrollierte Additionsreaktionen an Alkenen und Nitroalkanen oder für Grignard-Reaktionen.

Die Herstellung von Glyoxylsäureestern aus den entsprechenden Maleinsäure- oder Fumarsäurediestern, mittels eines zweistufigen Ozonolyse- und Reduktionsprozesses ist bereits aus mehreren Literaturstellen bekannt.

So werden beispielsweise gemäß J. Org. Chem. 1982, 47, S 891 - 892 Ethyl-, Methyl- oder Benzylglyoxylate durch Ozonolyse der entsprechenden Maleinsäurediester in Dichlormethan, anschließender Reduktion des Ozonides mittels Dimethylsulfid und nachfolgender Destillation erhalten.

Gemäß WO 96/22960 ist ebenfalls ein zweistufiges Verfahren zur Herstellung von Menthylglyoxylat als Zwischenprodukt für Dihydroxyessigsäure-menthylester beschrieben, bei welchem Dimethylmaleat oder -fumarat in der ersten Stufe in einem Halogenkohlenwasserstoff oder Carbonsäureester, bevorzugt in Gegenwart eines niederen aliphatischen Alkohols ozonisiert wird und in der zweiten Stufe das entstandene Ozonolyseprodukt

038040

Besonders bevorzugt wird GMHA als Ausgangsverbindung eingesetzt.

Glyoxylsäureester bzw. deren Hydrate, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden, sind Verbindungen, deren Esterteil sich sowohl von chiralen als auch von nichtchiralen primären, sekundären oder tertiären Alkoholen ableitet.

Ester von primären Alkoholen leiten sich dabei bevorzugt von Ethanol, Butanol, Propanol und Hexanol ab. Bevorzugt werden Ester von sekundären oder tertiären Alkoholen, insbesondere von acyclischen, monocyclischen, bicyclischen Terpenalkoholen oder von acyclischen, monocyclischen, tricyclischen Sesquiterpenalkoholen, Di- oder Triterpenalkoholen hergestellt, die gegebenenfalls substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Endprodukte sind Glyoxylsäureester oder deren Hydrate, die sich von gegebenenfalls verschieden substituierten monocyclischen oder bicyclischen Terpenalkoholen, wie etwa von Mentholen, Phenylmenthol, Borneol, Fenchol u.s.w. ableiten.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann das Halbacetal entweder direkt (Variante a) zum gewünschten Glyoxylsäureester umgesetzt werden, oder zuerst in das entsprechende Vollacetal überführt werden (Variante b), das dann analog zu Variante a) umgeestert wird.

Die Überführung des Halbacetals in das entsprechende Vollacetal erfolgt in an sich bekannter Weise mittels eines Alkohols und saurer Katalyse.

Die Acetalisierung erfolgt dabei bevorzugt mit dem Alkohol, der bereits im Halbacetal enthalten ist. Es ist jedoch auch möglich gemischte Vollacetale herzustellen.

Geeignete Alkohole sind Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Hexanol.

Bevorzugt werden die Halbacetale demnach in Glyoxylsäureesterdimethylacetale, -diethylacetale, u.s.w., überführt. Besonders bevorzugt ist das Glyoxylsäuremethylester-dimethylacetal.

Der entsprechende Alkohol wird für die Acetalisierung entweder flüssig oder dampfförmig eingesetzt. Bevorzugt erfolgt die Acetalisierung mit Alkoholdampf.

Als Katalysator eignen sich übliche Säuren, wie H_2SO_4 , p-Toluolsulfonsäure, saure Ionentauscher, u.s.w.

Bevorzugt wird H_2SO_4 eingesetzt.

Das sich abspaltende Wasser wird bevorzugt mit dem überhitzten Alkoholdampf ausgetragen und somit kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch abgezogen.

Die Umesterung der Halb- oder Vollacetale erfolgt in einem Alkohol als Reaktionsmedium. Bevorzugt werden wasserfreie Alkohole eingesetzt.

Um die oben beschriebenen Glyoxylsäureester zu erhalten wird demnach derjenige Alkohol eingesetzt, der zu dem gewünschten Esterteil im Endprodukt führt.

Dies sind demnach chirale oder nichtchirale, primäre, sekundäre oder tertiäre Alkohole, bevorzugt sekundäre oder teriäre Alkohole, insbesondere acyclische, monocyclische, bicyclische Terpenalkohole, mono- oder tricyclische, Sesquiterpenalkohole, Di- oder Triterpenalkohole.

Besonders bevorzugte Alkohole sind daher wiederum gegebenenfalls verschiedene substituierte mono- oder bicyclische Terpenalkohole, wie etwa Menthol, Phenylmenthol, Borneol, Fenchol u.s.w.

Der entsprechende Alkohol kann in einer äquimolaren Menge aber auch sowohl im Überschuß als auch im Unterschuß eingesetzt werden.

003040

So ist es bevorzugt bei billigeren Alkoholen, diese im Überschuß zum Halb- bzw. Vollacetal zuzugeben, während bei teuren Alkoholen, wie etwa Menthol u.s.w. das Acetal im Überschuß verwendet wird.

Zusätzlich zum eingesetzten Alkohol kann noch ein weiteres wasserfreies Lösungsmittel wie etwa unsubstituierte oder substituierte C₅ - C₂₀ Alkane, wie z.B. Hexan und Heptan usw., sowie Alkene, Siliziumverbindungen wie etwa Silikonöle u.s.w. oder andere unter den Reaktionsbedingungen inerte Lösungsmittel verwendet werden.

Die Umesterung findet erfindungsgemäß in Anwesenheit spezieller Katalysatoren statt. Als Katalysatoren kommen Zinn-, Titan- oder Zirkonsäureester, Lithiumverbindungen, sowie basische Katalysatoren in Frage.

Geeignete Katalysatoren sind aus der Gruppe der Zinnkatalysatoren Dialkylzinn dicarboxylate mit 1 - 12-C-Atomen im Alkylteil. Als Dicarboxylatteil kommen Diacetate, Dilaurate, Maleate, Diisooctoate, oder gemischte Dicarboxylate, insbesondere mit längerkettigen Fettsäureestern in Frage.

Beispiele dafür sind Dibutylzinn diacetat, Dibutylzinn dilaurat, Dibutylzinn diisooctoat, Dibutylzinn maleat, Dioctylzinn dilaurat, u.s.w.

Bevorzugt wird Dibutylzinn diacetat, gemischte Dibutylzinn dicarboxylate mit längerkettigen Fettsäureestern und Dioctylzinn dilaurat eingesetzt.

Als Titankatalysatoren eignen sich Titan(IV)-ethanolat, -isopropanolat, -propanolat, -butanolat, -isobutanolat, u.s.w.

Bevorzugt wird Titan(IV)isopropanolat eingesetzt.

Aus der Gruppe der Zirkonkatalysatoren eignen sich Zirkonate, wie Tetrapropylzirkonat, Tetraisopropylzirkonat, Tetrabutylzirkonat, Zitronensäurediethylesterzirkonat, u.s.w.

038040

Als Lithiumkatalysatoren können Lithiumsalze z.B. Chloride, Lithiumalkoxide oder -hydroxide aber auch organische Lithiumverbindungen wie etwa Butyllithium eingesetzt werden. Bevorzugter Lithiumkatalysator ist Butyllithium.

Insbesondere bei Variante b) können jedoch auch basische Katalysatoren wie etwa Alkali (Na,K)-verbindungen, Erdalkali(Mg) oder Aluminiumverbindungen verwendet werden. Beispiele dafür sind Hydroxide, Alkoholate oder metallorganische Verbindungen.

Bevorzugt werden Zinn-, Titan- oder Lithiumkatalysatoren verwendet.

Bei der direkten Umesterung des Halbacetals nach Variante a) werden bevorzugt Dialkyl-zinndicarboxylate als Katalysatoren zugesetzt.

Die Menge an eingesetztem Katalysator liegt bei 0,001 bis 20 mol %, bevorzugt bei 0,005 bis 5 mol% und besonders bevorzugt bei 0,02 bis 3 mol%.

Das Reaktionsgemisch wird sowohl bei Variante a), als auch bei Variante b) bevorzugt bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches erhitzt, sodaß die Reaktionstemperatur in Abhängigkeit von den Reaktanten zwischen 20°C und 200°C liegt. Die Umesterung kann weiters bei Normaldruck, aber auch bei reduziertem oder Über-Druck von 0,001 bis 200 bar durchgeführt werden. Bevorzugt liegt der Druck zwischen 0,01 bis 10 bar, besonders bevorzugt ist Normaldruck. Der bei der Umesterung abgespaltene Alkohol wird bevorzugt kontinuierlich abdestilliert.

038040

Wird als Alkohol ein nicht-wasserfreier Alkohol eingesetzt, so wird das Reaktionsgemisch vor Zugabe des Katalysators erhitzt, das Wasser abdestilliert und erst dann der Katalysator zugegeben.

Die Abtrennung des Katalysators nach erfolgter Umsetzung gelingt in guter Ausbeute durch Waschen mit Wasser, Hydrolyse des Katalysators und Filtration des ausgefallenen Metalloxides oder bevorzugt durch Abdestillieren des Produktes vom Katalysator, vorzugsweise auf einem Dünnschicht- oder Kurzwegverdampfer. Es ist auch möglich, insbesondere bei der Abtrennung durch Abdestillieren des Produktes, den abgetrennten Katalysator bzw. den Destillationsrückstand einem neuen Reaktionsansatz rückzuführen.

Im Anschluß an die Umesterungsreaktion erfolgt die Acetalspaltung zum freien Glyoxylsäureester bzw. zu dessen Hydrat. Die Acetalspaltung wird mittels saurer Katalyse oder in Anwesenheit von Lanthanidenkatalysatoren durchgeführt. Als Katalysatoren für die saure Katalyse eignen sich Säuren, bei welchen die Gefahr der Hydrolyse des Esterteiles möglichst gering ist. Beispiele dafür sind H_2SO_4 , p-Toluolsulfonsäure, u.s.w. und insbesonders für Variante b) Ameisensäure, Essigsäure u.s.w. Als Lanthaniden kommen diverse Verbindungen von Cer, Lanthan, Ytterbium, Samarium u.s.w. in Frage.

Dies sind insbesondere Chloride, Sulfate, Carboxylate.

Bei der Acetalspaltung werden die freien Aldehydgruppen des Glyoxylsäureesters unter Abspaltung des entsprechenden Alkoholes gebildet. Der Alkohol wird dabei bevorzugt kontinuierlich abdestilliert.

Als Endprodukt wird das Hydrat des gewünschten Glyoxylsäureesters bevorzugt, sodaß der freie Glyoxylsäureester gegebenenfalls noch durch Wasserzugabe in das Hydrat überführt wird.

008040

In einer besonderen Ausführungsform wird das Glyoxylsäureestermethylesteralb- oder Voll-acetal nach erfolgter Umesterung mittels Ameisensäure gespalten. Dabei wird durch die Reaktion des sich abspaltenden Methanols und der Ameisensäure Methylformiat und Wasser gebildet. Das Methylformiat wird abgetrennt, das Reaktionswasser bildet direkt das gewünschte Hydrat des Glyoxylsäureesters.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird das Acetal der Variante a) oder b) mit Ameisensäure kurzfristig, d.h. unter einer Stunde zum Siedepunkt erhitzt, das Methylformiat abgezogen und das verbleibende Reaktionsgemisch rasch abgekühlt.

Diese Verfahrensvariante ist bei der Herstellung des Menthylesters von besonderem Vorteil, da die Nebenproduktbildung, d.h. die Menthenbildung vermieden wird.

Restliche Ameisensäure wird extrahiert oder bevorzugt abdestilliert. Das verbleibende Reaktionsgemisch wird entweder direkt noch warm oder nach Erwärmen bevorzugt in Hexan gelöst.

Anschließend wird die Hexanlösung mit warmen Wasser gewaschen und das Endprodukt aus der organischen Phase zum Auskristallisieren gebracht. Die Hexan-Mutterlauge kann für nachfolgende Isolierungen ohne Qualitätsverlust für das Endprodukt rückgeführt und wiedereingesetzt werden.

Bevorzugt werden die gewünschten Endprodukte mittels Variante b) hergestellt.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Umsätze bis zu 100 % erzielt, die Ausbeuten liegen bei über 95 %, während gemäß dem Stand der Technik (Tetrahedron) nur bis zu 80 % Ausbeute erreicht werden. Durch die

008040

schonenden Umesterungsbedingungen können Produktreinheiten von über 99,9 % bis zu 100 % erhalten werden.

Beispiel 1:

a) Herstellung Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal

1200 g (10 mol) Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal und 40 g konz. Schwefelsäure wurden in einer Destillationsapparatur bestehend aus einen Sumpfbehälter, Rührer, Destillationskolonne (10 Böden) und Destillationskopf mit Rücklaufteiler auf 105 °C erhitzt. Durch eine Spirale aus einem Edelstahlrohr, welche in einem Heizbad auf 110 °C thermostatisiert wurde, wurden 300 g (9,4 mol) Methanol pro Stunde gepumpt. Der am Ausgang der Heizspirale austretende Methanoldampf wurde mit Hilfe eines Tauchrohres am Boden des Sumpfgefäßes in die Reaktionslösung eingeleitet. Der Rücklaufteiler am Kopf der Destillationskolonne wurde auf ein Verhältnis Abnahme zu Rücklauf von ca. 10:1 gestellt, wodurch sich rasch stationäre Bedingungen mit einer Kopftemperatur von ca. 70 °C bei einer Sumpftemperatur von 105 °C einstellten. Nach 6 h war die Umsetzung beendet, der Eintrag an Methanoldampf wurde gestoppt und die Heizung abgestellt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die Apparatur wurde evakuiert und das Reaktionsgemisch fraktioniert destilliert. Es wurden 1270 g (9,5 mol) Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal mit einem Gehalt von 99,5% (GC) erhalten. Die Ausbeute bezogen auf Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal betrug somit 95%.

b) Umesterung Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal zu L-Menthylglyoxylat-dimethylacetal

402g (3 mol) Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal, 312g (2 mol) L-Menthol und 1g Dibutylzinn diacetat wurden in der im Schritt a) beschriebenen Apparatur auf 105 °C erhitzt. Durch die Umesterung entstandenes Methanol wurde laufend am Kopf der Kolonne abgenommen. Nach 15 h war die Umsetzung beendet. Der Restgehalt an L-Menthol betrug < 0,1% (GC). Das Reaktionsgemisch wurde am Kurzwegverdampfer bei 10 mbar vom Katalysator befreit, wobei am

Sumpf des Kurzwegverdampfers ca. 15g Katalysator-Lösung und im Destillat des Kurzwegverdampfers 635 g Reaktionsgemisch anfielen. Das Reaktionsgemisch wurde nun im Vakuum fraktioniert destilliert. Es wurden 130 g (0,97 mol) Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal und 501 g (1,94 mol) L-Menthylglyoxylatdimethylacetal mit einem Gehalt von 99% erhalten. Die Ausbeute bezogen auf Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal betrug 97% der Theorie.

Die am Sumpf des Kurzwegverdampfers angefallene Katalysator-Lösung wurde in einem neuen Arbeitsgang anstatt des frischen Dibutylzinnndiacetats eingesetzt. Nach Durchführung des Versuches mit 402g Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal und 312g L-Menthol wie oben angegeben wurden 509 g (1,95 mol) L-Menthylglyoxylatdimethylacetal mit einem Gehalt von 99% erhalten. Die Ausbeute bezogen auf Glyoxylsäuremethylesterdimethylacetal betrug daher 98% der Theorie.

c) *Acetalspaltung L-Menthylglyoxylatdimethylacetal zu L-Menthylglyoxylatmonohydrat*

100g (0,39 mol) L-Menthylglyoxylatdimethylacetal und 400g Ameisensäure wurden in der im Schritt a) beschriebenen Apparatur 12 min zum Sieden erhitzt. Am Kopf der Kolonne wurde Methylformiat abgenommen, während die Ameisensäure bei einer Sumpftemperatur von ca. 100°C im Reaktionssystem gehalten wurde. Danach wurde das Reaktionsgemisch rasch auf Raumtemperatur abgekühlt, die Apparatur evakuiert und die Ameisensäure abgezogen. Der Rückstand wurde in 800g n-Hexan durch kurzes Erhitzen auf Siedetemperatur gelöst. Die Hexanlösung wurde zweimal mit je 400 ml 60°C heißem Wasser gewaschen. Danach wurde die Hexanlösung abgekühlt, wobei L-Menthylglyoxylatmonohydrat auskristallisierte. Die Kristalle wurden abfiltriert, der Filterkuchen mit 100 g kaltem Hexan gewaschen und im Vakuum bei Raum-

008040

temperatur getrocknet. Es wurden 64,6g (0,28 mol) L-Methylglyoxylatmonohydrat mit einer Reinheit von 99,8 % (HPLC) erhalten. Der Drehwert ($\alpha_D^{20} = -74^\circ$, c = 1 g/100ml, Acetonitril/Wasser 95:5) sowie die FTIR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren entsprachen.

Die Mutterlauge und das Wasch-Hexan wurden vereinigt, auf 800 g eingeengt und anstatt des frischen n-Hexans in einem neuen Arbeitsgang eingesetzt. Nach Durchführung des Versuches mit 100 g L-Methylglyoxylatdimethylacetal und 400 g Ameisensäure wie oben angegeben wurden 86,4g (0,38 mol) L-Methylglyoxylatmonohydrat mit einer Reinheit von 99,8 % (HPLC) erhalten. Der Drehwert ($\alpha_D^{20} = -74^\circ$, c = 1 g/100ml, Acetonitril/Wasser 95:5) sowie die FTIR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren entsprachen. Die Ausbeute betrug daher 97% der Theorie.

038040

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern, dadurch gekennzeichnet, daß ein Glyoxylsäureesterhemiacetal
 - a) direkt mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert wird oder
 - b) zuerst in das entsprechende Glyoxylsäureestervollacetal überführt und dann mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert wird,
worauf im Anschluß an a) und b) eine Acetalspaltung zum gewünschten, freien Glyoxylsäureester oder dessen Hydrat erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Glyoxylsäureesterhemiacetale Glyoxylsäuremethyl, ethyl-, n- oder i-propyl- oder t- oder -n-butylesterhemiacetale eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Überführung in das Vollacetal mittels eines flüssigen oder dampfförmigen Alkohols aus der Gruppe Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Hexanol, in Gegenwart einer Säure als Katalysator erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umesterung mittels eines chiralen oder nichtchiralen, primären, sekundären oder tertiären Alkohols erfolgt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkohol ein acyclischer, monocyclischer, bicyclischer Terpenalkohol, ein acy-

clischer, mono- oder tricyclischer Sesquiterpenalkohol, Di- oder Triterpenalkohol eingesetzt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator ein Zinn-, Titan- oder Zirkonsäureester, eine Lithiumverbindung oder als basischer Katalysator eine Alkali-, Erdalkali- oder Aluminiumverbindung eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator Dialkylzinn dicarboxylate mit 1 - 12 C-Atomen im Alkylteil, Titan (IV)-ethanolat, -i- oder n-propanolat, -n oder i-butanolat oder Butyllithium eingesetzt werden.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Acetal-spaltung mittels saurer Katalyse in Anwesenheit von H_2SO_4 , p-Toluolsulfonsäure, Ameisensäure oder Essigsäure oder in Anwesenheit eines Lanthanidenkatalysators durchgeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Acetal-spaltung durch kurzfristiges Erhitzen des Acetals bis zu 1 Stunde bis zum Siedepunkt mit Ameisensäure, Entfernen des gebildeten Formiates und raschem Abkühlen erfolgt, worauf das Produkt aus einem Verdünnungsmittel, gegebenenfalls nach vorheriger Extraktion von Verunreinigungen mit Wasser, auskristallisiert und isoliert wird.

O.Z. 1179
21.12.1998


DSM Chemie Linz GmbH

038040

Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäureestern aus Glyoxylsäureester-hemiacetalen, die entweder

- a) direkt mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert werden oder
 - b) zuerst in die entsprechenden Glyoxylsäureestervollacetale überführt und dann mit einem Alkohol in Gegenwart eines Katalysators umgeestert werden,
- worauf im Anschluß an a) und b) eine Acetalspaltung zum gewünschten, freien Glyoxylsäureester oder dessen Hydrat erfolgt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)